Versuch

zur

Synthese des Isochinuclidins

Von der

Technischen Hochschule zu Breslau

zur Erlangung

der Würde eines Doktor-Ingenieurs

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Ingenieur Hans Bendix

aus Breslau.

Referent:
Prof. Dr. Ing. Ferber.

Korreferent:
Prof. Dr. rer. techn. Suhrmann.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1938.

43583

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck der Spezialdruckerei für Dissertationen, Gotthold Zahn, Buchdruckerei für alle Sprachen, Kirchhain (Nd.-Lausitz)

A. Einleitung

Aus den in Südamerika heimischen und jetzt vor allem in Indien und Java kultivierten Fieberrindenbäumen, die zu den Gattungen Cinchona und Remijia gehören, lassen sich eine große Anzahl von Alkaloiden gewinnen, von denen das Chinin und das Cinchonin die wichtigsten sind. Trotzdem die heilkräftige Wirkung der Chinarinden schon anfangs des 17. Jahrhunderts bekannt war, gelang es erst 1820 Pelletier und Caventou obige Alkaloide als Hauptbestandteile aus dem Rindenextrakt zu isolieren. Die Chinaalkaloide, von denen es etwa 24 gibt, finden sich in den Chinarinden je nach der Pflanzengattung an China- und Chinovasäure, an China- und Chinovagerbsäure gebunden.

Eines der wichtigsten Probleme der Alkaloidforschung war es, die Konstitution der Chinabasen zu ermitteln. Intensiver und langwieriger Arbeiten bedurfte es, um endlich Klarheit über den Aufbau dieser Stoffklasse zu erhalten. Insbesondere den Arbeiten von Königs, v. Miller, Skraup, F. Rohde und Rabe verdanken wir die Aufklärung des molekularen Aufbaus dieser Substanzen. Der Aufbau der Chinabasen ist vor allem durch Abbaureaktionen am Cinchonin erhärtet worden. Das Molekül besteht demnach aus zwei Teilen, einem Chinolinrest und einem Ringsystem, das von Königs als Chinuclidin bezeichnet wurde und das in β-Stellung zum Stickstoff eine Vinylgruppe trägt. Verbunden sind beide Teile durch eine sekundäre Alkoholgruppe, die in 4-Stellung am Chinolinrest und in α-Stellung am Chinuclidin angreift. Da man glaubte, dem Chinolinbestandteil die besondere therapeutische Wirkung der Chinaalkaloide zuschreiben zu müssen, begann man schon frühzeitig, auf der Grundlage des Chinolins neue Heilmittel synthetisch aufzubauen. Chinolin gehört zu jenen Basen mit dreiwertigem Stickstoff, die wie quaternäre Ammoniumbasen curareähnlich lähmend auf die Enden motorischer Nerven wirken. Ähnlich dem Chinin ist es ein alle Zellfunktionen lähmendes Gift. Trotzdem auch eine antipyretische Wirkung nicht von der Hand zu weisen ist, haben sich doch weder Chinolin, noch seine

einfachen Derivate in der Therapie bewährt. Chinolin reizt die Verdauungsorgane, kann zu Kollapsen führen und hat keinerlei spezifische Wirkung auf Malariaerreger. Als wichtiges Medikament dagegen hat sich das Atophan, das α-Phenylderivat der Cinchoninsäure erwiesen, das zu einem weitverbreitetem Mittel gegen Gicht geworden ist. Es vermag die Harnsäureabscheidung zu vermehren und hat auch günstige Wirkung bei Rheumatismus und Neuralgien gezeigt. Unter der falschen Voraussetzung, daß das Chinin ein Derivat des hydrierten Chinolins sei, wurde zu Anfang der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts von O. Fischer ein hydriertes o-Oxy-N-Methylchinolin, das Kairin, dargestellt und als Fiebermittel eingeführt. Dieses Mittel konnte sich infolge seiner ungünstigen und gefährlichen Nebenwirkungen ebenso wenig halten, wie das von Skraup gewonnene Thallin. Als die restlose Aufklärung der Konstitution des Chinins gelungen war, ging man dazu über, durch Veränderung des Chininmoleküls zu Verbindungen zu gelangen, die eine spezifische bakterientötende Wirkung ausüben. Alle diese Bestrebungen haben aber bisher zu keinem wirklich brauchbaren Ergebnis geführt. Die Versuche, Substanzen herzustellen, die von guter Wirkung auf die Malariaerreger waren, gipfelten in der Synthese des Plasmochins, des 8-(Diäthylamino-isopentylamino)-6-methoxychinolins, und des Atebrins, des 9-(Diäthylamino-isohexylamino)-7-methoxy-acridins, die von der I. G. Farbenindustrie auf den Markt gebracht werden, von denen allerdings nur das erste als Chinolinabkömmling in den Kreis unserer Betrachtungen gehört.

Der zweite Teil des Chininmoleküls, das Chinuclidin, ist pharmakologisch kaum untersucht worden, trotzdem schon v. Miller und Rohde[1]) die Stickstoff-Kohlenstoffbrücke im Chinuclidin für das charakteristische Moment der Chinaalkaloide hielten. Soweit über seine Wirksamkeit etwas bekannt ist, ähnelt sie völlig der Wirkung des Chinolins, d. h. es führt eine Lähmung der motorischen Nervenendigungen herbei, wie das auch vom Trimethylamin, vom Pyridin oder Piperidin bekannt ist[2]). Der Mangel an eingehendem Untersuchungsmaterial ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß das Chinuclidin und seine Derivate nur schwierig der Synthese zugänglich sind. Zwar wurde durch die grundlegenden Arbeiten von K. Löffler und F. Stietzel[3]) und ferner durch

[1]) v. Miller u. Rohde, B. 28, 1058 (1895).
[2]) Moor and Row, J. of Physiol. 22, 237 (1898).
[3]) K. Löffler u. F. Stietzel, B. 42, 130 (1909).

J. Meisenheimer[4]) das Chinuclidin aus dem γ-Picolin synthetisch aufgebaut und P. Rabe[5]) mit seinen Mitarbeitern haben in einer großen Zahl von Arbeiten gezeigt, daß man außer Derivaten des Chinuclidins sogar gewisse Chinaalkaloide synthetisch aufbauen kann. Wenn auch eine Totalsynthese des Chinins selbst noch nicht gelungen ist, so konnte Rabe in der Synthese des Hydrochinins einen schönen Erfolg langjähriger Forschung sehen. Alle diese Arbeiten haben aber nur wissenschaftliches Interesse, weil die erforderlichen Ausgangsmaterialien für den Chinuclidinring, das γ-Picolin und insbesondere das 3-Äthyl-4 methyl-pyridin, trotz der inzwischen ausgearbeiteten Herstellungsverfahren[6]) teuere und schwer zugängliche Substanzen darstellen.

---

[4]) J. Meisenheimer, Ann. 420, 190 (1919).

[5]) s. u. a. P. Rabe, K. Kindler u. O. Wagner, B. 55, 532 (1922) u. P. Rabe, B. 64, 2487 (1931).

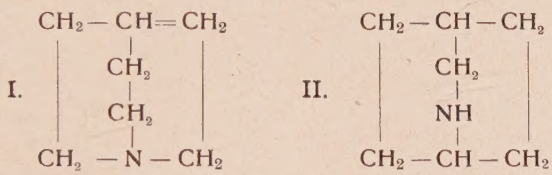
[6]) E. Königs u. W. Ottmann, B. 54, 1343 (1921).
E. Königs u. F. K. Hoffmann, B. 58, 194 (1925).
A. E. Tschitschibabin u. M. P. Operina, B. 60, 1877 (1927).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549823_0135

B. Theoretischer Teil

Aufbauend auf diesen Arbeiten und ihren Ergebnissen haben wir uns die Aufgabe gestellt, ausgehend von billigen und leicht zugänglichen Substanzen, Chinaalkaloide aufzubauen, die anstelle des Chinuclidinbestandteils ein Ringsystem besitzen, das sich durch die Stellung des Stickstoffatoms vom Chinulidin (I) unterscheidet und als Isochinuclidin (II) bezeichnet sein soll.



Dieser Körper stellt ebenfalls eine bicyklische Base dar, die anstelle der C-C-Brückenbindung im Chinuclidin eine C-N-Brücke besitzt. Das Studium von Substanzen mit diesem Isochinuclidinring erschien uns vor allem deshalb interessant, weil sich im Hinblick auf die verschiedene Stickstoffstellung gegenüber dem Chinuclidin eigenartige Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung erwarten ließen. Die Möglichkeit, einen derartigen Körper aufzubauen, wäre z. B. dadurch gegeben, daß man durch innere Alkylierung bei einer geeigneten Substanz den p-Ringschluß durchführen würde. Man würde etwa das p-Amino-phenyl-methylchlorid hydrieren und dann mittels Alkali durch Halogenwasserstoffabspaltung in das bicyklische sekundäre Amin überführen. Die Aussichten, so zum Ziele zu gelangen, sind allerdings nicht sehr günstig. K. Löffler und F. Stietzel[7]) geben zwar an, daß sie durch innere Alkylierung, ausgehend vom γ-Picolin, zum Chinuclidin gelangt wären. Auch W. Königs[8]) will auf dieselbe Weise vom β-Aethyl-γ-methyl-pyridin ausgehend zum Aethylchinuclidin gekommen

[7]) K. Löffler u. F. Stietzel, B. 42, 130 (1909).

[8]) W. Königs, B. 37, 3244 (1924).

sein. I. Meisenheimer[9]) konnte jedoch später zeigen, daß die Reaktion zum größten Teil in einer anderen Richtung und zwar extramolekular verläuft. J. v. Braun und W. Gawrilow[10]) glaubten ferner den Beweis erbracht zu haben, daß das p-Amino-phenyl-äthylchlorid unter bestimmten Bedingungen in p-Dihydroindol übergeht. E. Ferber[11]) und kurz darauf H. Sobotka[12]) konnten jedoch feststellen, daß auch in diesem Falle die Reaktion zwischen zwei Molekülen vonstatten geht. Es gelang auch nicht, vom p-Amino-cyklohexyl-äthylchlorid ausgehend, das durch Kernhydrierung des obigen Körpers erhalten wurde, einen intramolekularen Ringschluß durchzuführen. Das vorgesehene halogenierte Brückenkohlenstoffatom hat eine größere Neigung zur extramolekularen Kondensation, als zur intramolekularen Ringbildung. Im Hinblick auf das erhebliche wissenschaftliche Interesse, welches solche p-Ringschlüsse zumal für stickstoffhaltige Ringe besitzen, und im Verfolg einer Arbeit, die die Voraussetzungen für den Aufbau des Isochinuclidins schaffen sollte[13]), haben wir uns die Aufgabe gestellt, zunächst Ketone aufzubauen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den Chinatoxinen besitzen, und nachträglich, ähnlich wie es P. Rabe und Mitarbeiter[14]) gezeigt haben, den Ringschluß herbeizuführen. Es erschien uns nämlich aussichtsreicher, den p-Ringschluß an Substanzen durchzuführen, bei denen das Brückenkohlenstoffatom durch geeignete Aktivierung zur inneren Ringbildung bevorzugt wird, was z. B. durch die Nachbarstellung einer Carboxylgruppe zu erreichen ist. Dieser Weg war nach den Arbeiten von A. Kaufmann und M. Huber[15]) und P. Rabe und Mitarbeitern[14]) bei der Synthese des Chinuclidins über Piperidylpropionsäurederivate von Erfolg gekrönt. Nachdem sie den Piperidylpropionsäure-ester mit Chininsäure- bzw. Cinchoninsäure-ester mittels Natriumalkoholat kondensiert und den entstandenen β-Ketonsäure-ester zum entsprechenden Chinatoxin verseift hatten, ersetzten sie ein Wasserstoffatom der der Carboxylgruppe be-

---

[9]) I. Meisenheimer, Ann. 430, 490 (1919).
[10]) J. v. Braun u. W. Gawrilow, B. 45, 1274 (1912).
[11]) E. Ferber, B. 62, 183 (1929).
[12]) H. Sobotka, B. 62, 2191 (1929).
[13]) E. Ferber u. P. Leonhardt, B. 67, 245 (1934).
[14]) P. Rabe, B. 64, 2487 (1931).
[15]) A. Kaufmann u. M. Huber, B. 46, 2913 (1913).

nachbarten Methylengruppe oder das am Stickstoff befindliche Wasserstoffatom durch Brom und gelangten durch Entziehung von Bromwasserstoff zu der gewünschten Ringverbindung.

Die Möglichkeiten der Darstellung solcher perhydrierter Ringsysteme sind also durchaus gegeben, so daß auch in unserem Falle die Aussichten für das Zustandekommen eines solchen p-Ringschlusses sowohl auf Grund spannungstheoretischer Erwägungen, als auch aus der Tatsache der Existenz solcher Ringe in einigen Alkaloiden, günstig zu beurteilen sind. Die Tatsache der Existenz des Chinuclidins, das sich nur durch eine andere Stellung des Stickstoffatoms von unserem gesuchten Körper unterscheidet, brachte es mit sich, daß wir die Spannungsverhältnisse in beiden Molekülen feststellten, mit dem Ergebnis, daß keine nennenswerten Unterschiede in der Spannung der beiden Ringsysteme bestehen. Als größte Spannungen wurden für das Chinuclidin —8°8' und+17°44' und für das Isochinuclidin —10°23' und + 17°44' ermittelt[16]). Auf Grund dieser Ergebnisse bestand also durchaus die Hoffnung, den gewünschten Ringschluß herbeizuführen.

Wie schon erwähnt, wählten wir als Ausgangssubstanz eine Verbindung, deren Brückenkohlenstoffatom durch Nachbarstellung einer Carhoxylgruppe aktiviert ist. Hierfür ist das Benzylcyanid (I) geeignet[17]), das wir durch Nitrierung in ein Gemisch von o-m- und p-Nitrobenzylcyanid überführten. Durch das Arbeiten bei möglichst tiefer Temperatur erhält man in der Hauptsache die p-Verbindung, die durch Umkristallisation des Isomerengemisches aus Alkohol in einer Ausbeute von 60 bis 67% völlig rein dargestellt werden konnte. Das p-Nitrobenzylcyanid (II) wurde nun zur p-Nitrophenylessigsäure (III) verseift und daraufhin zur p-Aminophenylessigsäure (IV) reduziert. Es wurden die verschiedensten Reduktionsverfahren untersucht, doch erwies sich keines für unsere Zwecke als brauchbar, trotzdem die Ausbeuten nicht ungünstig waren. Besonders die Reduktion mit Schwefelammonium war völlig unbrauchbar, da die Substanz von anhaftendem Schwefel nicht zu befreien war und infolgedessen bei der späteren Perhydrierung der Katalysator vergiftet wurde. Die katalytische Reduktion mit Platinoxyd in alkoho-

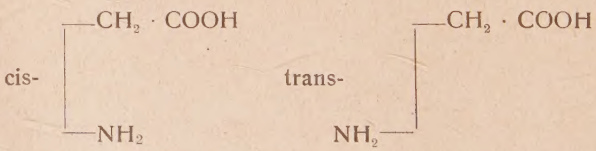
---

16) Eingehendere Ausführungen hierüber in der Originalarbeit.

17) Die römischen Zahlen beziehen sich auf die Formelzusammenstellung am Schluß des theoretischen Teiles.

lischer Lösung brachte den gewünschten Erfolg. Es wurde eine völlig reine Substanz in quantitativer Ausbeute erhalten. Allerdings mußten wir für diese Reaktion den p-Nitrophenylessigsäure-äthylester (V) wählen, der ebenso wie der p-Aminophenylessigsäure-äthylester (VI) in Alkohol gut löslich ist, während bei der Reduktion der p-Nitrophenylessigsäure das Reaktionsprodukt bei etwa der Hälfte der theoretischen Wasserstoffaufnahme auszufallen beginnt und den Katalysator einhüllt, wodurch die Reaktion unnötig verlangsamt wird. Der p-Nitrophenylessigsäure-äthylester wird aus dem p-Nitrobenzylcyanid in 97%iger Ausbeute durch gleichzeitige Verseifung und Veresterung mittels alkoholischer Salzsäure in einem Arbeitsgang gewonnen. Bei der Aufarbeitung muß darauf geachtet werden, daß die Substanz, die anschließend reduziert werden soll, frei von Salzsäure ist. E. Ferber und P. Leonhardt[18]) hydrierten diesen p-Aminophenylessigsäure-äthylester nach dem Skitaschen[19]) Verfahren im Kern, wobei unangenehme Nebenreaktionen eintraten. Unter Ammoniakabspaltung bildeten sich auch sekundäre und tertiäre Basen, die sich beim Aufarbeiten der Reaktionsprodukte sehr störend bemerkbar machten. Um diese Abspaltungen zu unterbinden und einheitliche Hydrierungsprodukte zu erhalten, schützten wir die Aminogruppe sowohl durch Acetylierung als auch durch Methylierung. Trotzdem die Kernhydrierungen bei Temperaturen von 50—60° durchgeführt wurden, konnte in keinem Falle die Bildung von sekundären und tertiären Basen festgestellt werden. Sowohl die Acetylierung als auch die Methylierung schützten die Aminogruppe in genügender Weise.

Diese hydrierten Körper sind, abgesehen davon, daß sie zur Darstellung des Isochinuclinringes benötigt werden, auch stereochemisch interessant. Durch die verschiedene räumliche Lagerung der beiden Substituenten zur Ringebene ergeben sich zwei stereoisomere Formen, nämlich eine cis- und eine trans-Modifikation.



[18]) E. Ferber u. P. Leonhardt, B. 67, 245 (1934).
[19]) A. Skita u. W. Behrendt, B. 52, 1519 (1919).

Da nur die cis-Form infolge der räumlichen Nähe der Substituenten in der Lage ist, den Ringschluß einzugehen, muß auf eine möglichst große Ausbeute gerade dieser Modifikation bei der Hydrierung hingearbeitet werden. Bekanntermaßen erhält man überwiegend die cis-Verbindungen[20]), wenn man überraschend hydriert, d. h. für schnelle Fortführung der hydrierten Moleküle vom Katalysator sorgt, bevor dieselben sich in die energieärmere trans-Form umlagern können. Zu diesem Zwecke muß man in saurem Medium, bei erhöhter Temperatur, mit hoher Platinkonzentration und mit Wasserstoffüberdruck arbeiten. Während die Acetylierung der p-Aminophenylessigsäure sowie des p-Aminophenylessigsäure-äthylesters in eisessigsaurer Lösung mit der erforderlichen Menge Essigsäureanhydrid glatt zur p-Acetylaminophenylessigsäure (VII) bzw. zu deren Ester (VIII) durchgeführt werden konnte, ergaben sich bei der Methylierung, die an der Aminophenylessigsäure hier erstmalig durchgeführt wurde, größere Schwierigkeiten, die erst nach langwierigen Serienversuchen in befriedigender Weise gelöst werden konnten. Die Methylierung des p-Aminophenylessigsäure-äthylesters führte in sodaalkalischer Lösung mittels Dimethylsulfat zum p-Methylaminophenylessigsäure-äthylester (IX). Die Kernhydrierung sowohl der p-Acetylaminophenylessigsäure als auch des p-Methylaminophenylessigsäure-äthylesters ging unter Verwendung von Platinoxyd nach Adams glatt vonstatten. Im Falle der Acetylverbindung wurde in Eisessig gearbeitet, nach beendeter Wasserstoffaufnahme vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der zurückbleibende weiße Kristallbrei der beiden isomeren p-Acetylamino-cyklohexylessigsäuren (X) wurde mehrere Male mit siedendem Wasser ausgezogen und auseinanderfraktioniert. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß in heißem Wasser vorwiegend der cis-Anteil der Säure löslich ist. Die in Wasser nur sehr schwer lösliche trans-Säure konnte aus 20%iger Essigsäure umkristallisiert werden. Das Verhältnis cis : trans war 77,5 : 22,5%. Um unter Umständen einige Arbeitsgänge einzusparen, wurde auch die Kernhydrierung des p-Acetylaminophenylessigsäure-äthylesters durchgeführt. Es gelang jedoch nicht, die beiden Stereoisomeren in befriedigender Weise zu trennen. Da das salzsaure Salz des p-Methylaminophenylessigsäure-äthylesters in kristallisierter Form nicht dargestellt werden konnte, wurde der Ester unter Zusatz der zur Salzbildung notwendigen Menge Salzsäure

[20]) A. Skita u. W. Behrendt, B. 52, 1519 (1919).

in alkoholischer Lösung der Hydrierung unterzogen. Das hydrierte Produkt wurde analog dem Acetylkörper aufgearbeitet. Zur Trennung in die beiden isomeren 4-Methylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylester (XI) mußte das Reaktionsproduckt erst benzoyliert werden, um kristallisationsfähige Körper zu erhalten. Da die Kristallisation der 4-Methylbenzoylamino-cyklohexyl-essigsäure-l-äthylester (XII) nur schwer zu erreichen war und immer noch schmierige Nebenprodukte auftraten, wurde von einer Weiterverarbeitung dieser Substanz Abstand genommen.

Den Abschluß dieser Arbeit bildete die Kondensation des cis-4-Acetylamino-cyklohexyl-essigsäure-l-äthylesters mit 2-Methylcinchoninsäure- bzw. Chininsäureäthylester mittels Natriumalkoholat zu den entsprechenden β-Ketonsäureestern und deren Verseifung zu Ketonen. Die Verwandtschaft dieser Körper zu den Chinatoxinen wird bei Betrachtung der Formelbilder offenbar. Der Unterschied zu dieser Körperklasse beruht, wie schon auseinandergesetzt, auf einer Vertauschung eines C- mit einem N-Atom. Wie im praktischen Teil näher erläutert wird, ist die Beschaffenheit des Natriumalkoholats für das Gelingen der Kondensation von entscheidender Bedeutung. Als Vorversuche wurden Kondensationen des Essigesters mit Benzoesäure-, 2-Methylcinchoninsäure- und Chininsäureäthylester unter den gleichen Bedingungen angesetzt. Die erhaltenen β-Ketonsäureester und ihre zugehörigen Ketone besaßen in jeder Beziehung die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften. Neu war die Kondensation mit 2-Methylcinchoninsäureäthylester. Der 2-Methyl-chinolyl-4-essigester wurde als rotorange gefärbtes, zähflüssiges Öl und das 2-Methyl-chinolyl-4-methyl-keton (XIII) in farblosen derben Nadeln vom Schmelzpunkt $F = 68 / 69^0$ erhalten.

Auch die Versuche, den cis-4-Acetylamino-cyklohexyl-essigsäure-l-äthylester mit Chininsäureäthylester zu kondensieren, sind positiv verlaufen. Der erhaltene 6-Methoxy-chinolyl-4-(4-acetylamino-cyklohexyl-essigsäure-l-)äthylester (XIV) sowie das zugehörige 6-Methxy-chinolyl-4-(4-acetylamino-cyklohexyl-l-methyl)-keton (XV) konnten allerdings, ähnlich wie bei Rabe, nicht in kristallisierter Form erhalten werden. Das Keton konnte neben harzigen gefärbten Produkten in einer Ausbeute von 30% isoliert und mittels des Pikrates und des p-Nitrophenylhydrazons des Pikrates identifiziert werden.

Kondensationsversuche mit dem 2-Methylcinchoninsäureäthylester sind bisher ergebnislos verlaufen. Aus den völlig verharzenden Produk-

ten, die bei der Kondensation auftraten, konnte kein β-Ketonsäureester isoliert werden. Es bleibt einer weiteren Arbeit vorbehalten, die Reaktionsbedingungen für die Kondensation näher zu studieren und die Ausbeuten zu verbessern, da die bisherigen Ergebnisse in dieser Richtung noch unbefriedigend sind.

I

II

III

IV

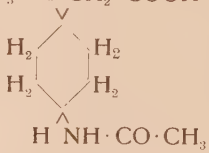
V

VI

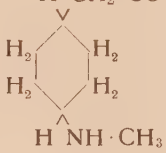
VII

VIII

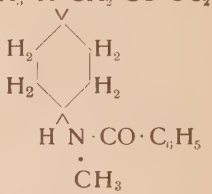
IX



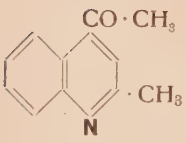
X



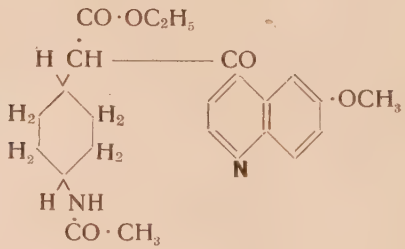
XI



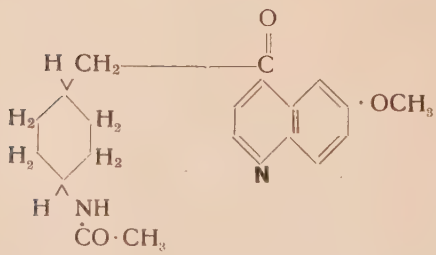
XII



XIII



XIV



XV

Praktischer Teil[1])

1. Nitrierung von Benzylcyanid.[2])

Zur Darstellung von größeren Mengen von p-Nitrobenzylcyanid wurde folgendes Verfahren, das ein sehr reines Produkt in guter Ausbeute liefert, verwendet. 117 g Benzylcyanid wurden langsam unter guter Kühlung und kräftigem Rühren zu 700 g rauchender Salpetersäure (Dichte 1.52) hinzugefügt, wobei die Temperatur $+7^0$ nicht übersteigen soll. Nach dem Eintragen wurde das Reaktionsprodukt noch eine Stunde gerührt, auf 1200 g Eis gegossen und nach mehrstündigem Stehen das ausgeschiedene Isomerengemisch abgesaugt. Es wurde mit Eiswasser gewaschen, bis das Filtrat klar durchläuft und frei von Schwefelsäure ist. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 500 ccm 96%igem und dann aus 550 ccm 80%igem Alkohol erhält man etwa 100 g fast rein weißes p-Nitrobenzylcyanid in derben Nadeln vom Schmelzpunkt $F = 117^0$ (Literatur $F = 114/116^0$). Die Ausbeute schwankte zwischen 60 und 67% der Theorie. Das o- und m-Isomere des Nitrobenzylcyanids bleiben im Alkohol gelöst.

2. Gleichzeitige Verseifung und Veresterung des p-Nitrobenzylcyanids zum p-Nitrophenylessigsäureäthylester.[3])

Man löst 100 g p-Nitrobenzylcyanid in 500 ccm Alkohol und gibt noch 20 ccm Wasser hinzu. Darauf leitet man in der Kälte bis zur Sättigung einen trockenen Strom von Salzsäuregas ein. Nach der Sättigung erhitzt man das Gemisch noch zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbad und filtriert die noch heiße Lösung vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid durch einen Heißwassertrichter. Der sich beim Ab-

---

[1]) Im praktischen Teil wurden nur die endgültig durchgeführten Verfahren beschrieben. Sämtliche Versuche in der Originalarbeit.

[2]) R. Pschorr, O. Wolfes u. W. Buckow, B. 33, 170 (1900).

[3]) G. Schultz, E. Ferber, Die Chemie des Steinkohlenteers, 4. Aufl. S. 500 (1926).

kühlen ausscheidende Ester wird abgenutscht und das Filtrat zur Gewinnung der letzten Anteile im Vakuum abdestilliert. Der rohe Ester wird aus siedendem Alkohol umkristallisiert und in schwach gelb gefärbten Schuppen und Nadeln vom Schmelzpunkt F = 65 / 66° erhalten (Literatur 64 / 66°). Die Ausbeute betrug 97% der Theorie.

3. Beschreibung der Hydrierungsapparatur.

Die Hydrierungsapparatur besteht aus einem Druckkessel und der eigentlichen Hydrierungsflasche. Der Druckkessel ist mit einem auf 3 Atm geeichten Manometer versehen, mit dessen Hilfe die Druckabnahme während der Hydrierung und somit der Wasserstoffverbrauch festgestellt werden konnte. Der Druckkessel ist an eine Wasserstoffbombe angeschlossen, aus der er mit Hilfe eines Reduzierventils wieder nachgefüllt werden konnte. Die Hydrierungsflasche mit Glasschliff ist mit einem Schraubverschluß versehen und mittels eines Druckschlauches mit dem Druckkessel verbunden. Die Flasche wird während der Hydrierung in eine Schüttelapparatur mit elektrischer Heizung gestellt. Mit Hilfe eines Zwischenventils konnte die Hydrierungsflasche zur Entfernung der eingeschlossenen Luft mit Wasserstoff ausgespült werden. Der Inhalt der Apparatur betrug 15,595 Liter.

4. Katalytische Reduktion des p-Nitrophenylessigsäureäthylesters.

Der zur Reduktion verwendete Platinoxydkatalysator wurde nach dem Verfahren von Adams hergestellt[4]). 16 g p-Nitrophenyl-essigsäureäthylester wurden in 100 ccm 96%igem Alkohol gelöst und 0,2 g Platinoxyd zugegeben. Die zur Reduktion erforderliche Wasserstoffmenge betrug umgerechnet auf die am Versuchstag herrschende Temperatur von 17° C 5,47 Liter. Die Reduktion war in 35 Min. bei einem Wasserstoffverbrauch von 5,57 Litern beendet. Bei weiteren Ansätzen kamen 50 g Substanz gelöst in 250 ccm Alkohol unter Zusatz von 0,25 g Katalysator zur Anwendung. Durch das Ansteigen der Temperatur auf etwa 75°, bedingt durch die Wärmetönung der Reaktion, konnte die Reduktion hier in 1 Stunde zu Ende geführt werden. Es war sogar möglich, weitere 6 Ansätze ohne nennenswerte Verlangsamung der Reduktionsgeschwindig-

[4]) R. Adams, Am. Soc. 44, 1397 (1921). Am. Soc. 45, 2171 (1923).

keit mit demselben Katalysator zu reduzieren. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde die wasserklare Lösung vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Öl erstarrte beim Abkühlen und hatte nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol den Schmelzpunkt F = 49 / 50° (Literatur F = 49,5°). Für weitere Umsetzungen wurde der p-Aminophenylessigsäureäthylester nicht umkristallisiert, da er einen genügenden Reinheitsgrad besitzt.

5. Verseifung des Esters zur p-Aminophenylessigsäure.

50 g. p-Aminophenylessigsäureäthylester wurden mit 150 ccm 10 %iger Natronlauge durch Kochen am Rückflußkühler verseift und zwar solange, bis das anfangs auf der Flüssigkeit schwimmende Öl vollständig in Lösung gegangen war. Es wurde filtriert und die noch heiße Lösung mit Essigsäure angesäuert, worauf die p-Aminophenylessigsäure in kleinen Schüppchen ausfiel. Es wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die auf diesem Wege gewonnene Substanz ist völlig rein und besitzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser den Schmelzpunkt F = 201/202° (Literatur F = 199/200°). Die Ausbeute betrug 85—90% der Theorie.

6. Acetylierung der p-Aminophenylessigsäure[5]).

Zur Acetylierung der p-Aminophenylessigsäure hat sich folgender Weg am besten bewährt. Man erwärmt 100 g p-Aminophenylessigsäure mit 200 ccm Eisessig und 70 g Essigsäureanhydrid 1/4 Stunde auf dem siedenden Waserbad; die Substanz geht hierbei in Lösung. Das Reaktionsprodukt gießt man dann in 1000 ccm siedendes Waser und kocht mit Tierkohle auf. Nach dem Filtrieren und Abkühlen erhält man die p-Acetylaminophenylessigsäure in farblosen rhombischen Täfelchen und Nadeln vom Schmelzpunkt F = 168/170° (Literatur F = 168/170°). Die Ausbeute beträgt 85—88% der Theorie.

7. Acetylierung des p-Aminophenylessigsäureäthylesters.

50 g p-Aminophenylessigsäureäthylester wurden mit 100ccm Eisessig und 30 g Essigsäureanhydrid 1/4 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde vorsichtig in 500 ccm Wasser gegossen und mit Natriumkarbonat abgestumpft. Das sich zunächst abscheidende Öl

---

[5]) S. Gabriel, B. 15, 841 (1882).

erstarrt bald, besonders beim Reiben mit einem Glasstab. Es wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und in quantitativer Ausbeute der acetylierte Ester in farblosen derben Nadeln, die sternförmig angeordnet waren, erhalten. Der Schmelzpunkt dieser Substanz, die in der Literatur noch nicht beschrieben ist, beträgt F = 79/80°. Beim vorsichtigen Verseifen dieses Körpers mit etwas mehr als der theoretischen Menge 5%iger Natronlauge und Ansäuern der klaren Lösung mit Essigsäure wurde die oben beschriebene p-Acetylaminophenylessigsäure erhalten.

8. Kernhydrierung der p-Acetylaminophenylessigsäure.

52 g der p-Acetylaminophenylessigsäure wurden in 150 ccm gereinigtem Eisessig[6]) auspendiert, 3 g Platinoxyd zugegeben und in Hydrierflasche gefüllt. Die Hydrierung wurde bei 60° und 3 Atm. Überdruck durchgeführt. Die erforderliche Wasserstoffmenge betrug umgerechnet auf die am Versuchstag herrschende Temperatur von 21° 18.86 Liter. Nach 3 Stunden hörte die Hydrierung bei einer Aufnahme von 18.92 Litern Wasserstoff auf, sodaß die nunmehr wasserklare Lösung vom Katalysator abfiltriert werden konnte. Zur Prüfung auf möglicherweise nichthydrierte aromatische Substanz wurde eine kleine Probe der Lösung mit 20 %iger Schwefelsäure kurze Zeit zur Verseifung der Acetylgruppe gekocht. Nach dem Abkühlen wurde diazotiert und mit β-Naphthol in alkalischer Lösung gekuppelt. Es trat keine Farbstoffbildung ein, ein Beweis dafür, daß keine aromatische Substanz mehr zugegen war. Abspaltungen an der Aminogruppe und Bildung sekundärer und tertiärer Basen konnten ebenfalls nicht beobachtet werden. Das Lösungsmittel des Hydrierungsansatzes wurde im Vakuum abdestilliert, wobei die gewünschte Substanz als farbloses kristallines Salz zurückbleibt. Das Rohproduckt wurde fein gepulvert und im Trockenschrank bei 120° solange getrocknet, bis keine Spuren von Eisessig mehr festgestellt werden konnten. Eine Mikromolekulargewichtsbestimmung des Rohproduktes nach Rast ergab ein Molekelgewicht M = 204, während sich das theoretische gemäß der Bruttoformel $C_{10}H_{17}O_3N$ zu M = 199 berechnet. Schmelzpunkt des Kamphers: 177,3°.
0,0252 g Substanz in 0,4690 g Kampher; Δ 10,5°.

[6]) Der Eisessig wurde 2 Stunden über Chromsäure am Rückflußkühler gekocht und unter Verwerfen des Vorlaufes abdestilliert.

9. Trennung des Rohproduktes in die beiden Isomeren.

Die Trennung des Rohproduktes in die cis- und trans-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l erfolgt am besten in der Weise, daß man aus demselben zunächst das cis-Isomere mit siedendem Wasser, in dem es verhältnismäßig leicht löslich ist, in mehreren Portionen herauslöst. Der ungelöst bleibende Anteil ist die schon fast reine trans-Verbindung, die in 20%iger Essigsäure löslich ist. Wenn man auf diese Weise die einzelnen Portionen weiter auseinander fraktioniert, erhält man 77,5 % an cis-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l in farblosen kleinen derben Nadeln vom Schmelzpunkt F = 185/187° und 22,5% an trans-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l in farblosen langen derben Nadeln vom Schmelzpunkt F = 235°. Die Substanzen sind in Alkohol, Eisessig und Eisessigwasser beim Erwärmen gut löslich, schwerer in siedendem Aceton. In Äther, Benzol, Ligroin und Cloroform sind sie unlöslich.

Analyse der cis-Verbindung:
4,301 mg Sbst.: 9,602 mg CO_2, 3,232 mg H_2O.
$C_{10}H_{17}O_3N$. Ber. C 60,30, H 8,54, Gef. C 60,85, H 8,40.
10,165 mg Sbst.: 0,605 ccm N (19°, 753 mm).
$C_{10}H_{17}O_3N$. Ber. N 7,04, Gef. N 6,90.

Analyse der trans-Verbindung:
4,065 Sbst.: 9,065 mg CO_2, 3,059 mg H_2O.
$C_{10}H_{17}O_3N$. Ber. C 60,30, H 8,54, Gef. C 60,82, H 8,42.
8,393 mg Sbst.: 0,508 ccm N (17°, 759 mm).
$C_{10}H_{17}O_3N$. Ber. N 7,04, Gef. N 7,11.

10. Veresterung der beiden 4-Acetylamino-cyklohexylessigsäuren-l.

Je 50 g Substanz werden in 250 ccm abs. Alkohol suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß wird bis zur Sättigung trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Anschließend wird 2 Stunden unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbade erhitzt und dann das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Beim Abkühlen kristallisierte bei der Veresterung der trans-Säure eine Substanz vom Schmelzpunkt F = 155° aus. Die Analyse ergab einen Clorgehalt von 15,34%. Diese Substanz ist wohl als lockere Anlagerungsverbindung von Salzsäure an den trans-Ester anzusehen, zumal das wirkliche salzsaure Salz einen Clorgehalt von 21,70 % aufweisen müßte. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das im Kolben zurückbleibende Produkt mit 10%iger Sodalösung alkalisch gemacht.

Da der freie cis-Ester in Wasser ziemlich löslich ist, wurde er mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers mit geglühtem Natriumsulfat wird derselbe abdestilliert und der Ester durch Kühlung mit Eis und Reiben mit einem Glasstab zum Kristallisieren gebracht, Er wurde zur Reinigung am besten in wenig Äther gelöst und mit Ligroin vorsichtig ausgefällt. Man erhält ihn auf diese Weise in seidenglänzenden farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 60/62°. Der trans-Ester kristallisierte beim Zusatz der Sodalösung bereits aus. Zur Reinigung wurde er aus Wasser umkristallisiert und in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 115 116° erhalten. Die Ausbeute bei der Veresterung ist nahezu quantitativ. Die beiden Ester sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich und ebenso wie die dazugehörigen eben beschriebenen Karbonsäuren bisher in der Literatur nicht bekannt.

Analyse des cis-Esters:
9.956 mg Sbst.: 0.530 ccm N (21° 763 mm).
$C_{12}H_{21}O_3N$. Ber. N 6.15. Gef. N 6.20.

Analyse des trans-Esters:
10.783 mg Sbst.: 0,570 ccm N (20° 759 mm).
$C_{12}H_{21}O_3N$. Ber. N 6.15. Gef. N 6.14.

11. Methylierung des p-Aminophenylessigsäureäthylesters[7]).

In einem 2 Liter Rundkolben werden 50 g Natriumkarbonat (wasserfrei) in 500 ccm Wasser gelöst. unter Turbinieren 68.5 g p-Aminophenylessigsäureäthylester suspendiert und allmählich 60 g Dimethylsulfat zugegeben. Man rührt die Reaktionslösung eine Stunde. wobei unter schwachem Erwärmen die Methylierung vonstatten geht. Man läßt anschließend noch einige Stunden stehen und ätherт dann den methylierten Ester aus. Der ätherische Auszug wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. der Äther abdestilliert und das Rohprodukt. das in einer Ausbeute von 85% anfällt. rektifiziert. Es empfiehlt sich. die Destillation im Vakuum vorzunehmen. da man auf diese Weise ein reines Produkt erhält.

[7]) F. Ullmann u. Weiner, B. 33. 2476 (1900).
F. Ullmann u. E. Naef, B. 33. 2470 (1900).
F. Ullmann u. A. Marié, B. 34. 4307 (1901).
F. Ullmann, A. 327, 104 (1903).
E. Bamberger, B. 37. 966 (1904).
F. Bamberger u. L. Rudolf, B. 39. 4285 (1906).

Der p-Methylaminophenylessigsäureäthylester destilliert bei 130° 2 mm als schwach gefärbtes Öl von aromatischem Geruch in einer Ausbeute von 75% der Theorie.

Sp. $_{739}$ mm = 297° unter Braunfärbung.

Analyse:

14,211 mg Sbst.: 0,930 ccm N (19° 751 mm).

$C_{11}H_{15}O_2N$. Ber. N 7,25. Gef. N 7,56.

a) Darstellung des Nitrosamins.

5 g p-Methylaminophenylessigsäureäthylester wurden in 20 ccm 15%iger Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung und Rühren allmählich eine konzentrierte Lösung von 2 g Natriumnitrit zugetropft. Es schied sich ein gelbes Öl ab, das allmählich erstarrte. Es wurde abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und aus Ligroin umkristallisiert. Das Nitrosamin kristallisierte in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt F = 37°.

Analyse:

7,873 mg Sbst.: 0,850 ccm N (19° 751 mm).

$C_{11}H_{14}O_3N_2$. Ber. N 12,60. Gef. N 12,47.

b) Verseifung des p-Methylaminophenylessigsäureäthylesters.

2 g p-Methylaminophenylessigsäureäthylester werden mit 10 ccm 10%iger Natronlauge solange unter Rückflußkühlung gekocht, bis die in der Flüssigkeit schwimmenden Öltropfen vollständig in Lösung gegangen sind. Nach dem Filtrieren und Ansäuren mit Essigsäure fiel kein Niederschlag aus, so daß man Wasserlöslichkeit der freien Säure annehmen mußte. Für einen weiteren Ansatz wurden 5 g Substanz mit 25 ccm 10%iger Bariumhydroxydlösung in der oben beschriebenen Weise verseift. Es wurde mit verdünnter Schwefelsäure das Barium ausgefällt, so daß die Lösung auf Lackmus gerade sauer reagierte. Es wurde vom Bariumsulfat abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Es hinterblieb ein braun gefärbtes Öl, das allmählich erstarrte, ohne jedoch kristallin zu werden. Es ließ sich aus keinem Lösungsmittel umkristallisieren.

c) Darstellung des Nitrosamins.

Das soeben beschriebene harzige Produkt wurde in 20 ccm 15%iger Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von

2 g Natriumnitrit allmählich zugegeben. Es fällt ein gelber Niederschlag aus, der aus Wasser umkristallisiert wurde. Das Nitrosamin kristallisiert in schwach gelb gefärbten Nadeln vom Schmelzpunkt F. 126°.

Analyse:
9.941 mg Sbst.: 1.255 ccm N (19.5° 748 mm).
$C_9H_{10}O_3N_2$. Ber. N 14.43. Gef. N 14.50.

Der eben beschriebene p-Methylaminophenylessigsäureäthylester ist bisher in der Literatur nicht bekannt. Er stellt eine sehr empfindliche Substanz dar, die sich an der Luft leicht bräunt und zu Verharzungen neigt. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund, weshalb die freie Säure nicht erhalten werden konnte. Der isolierte harzartige Körper hat vielleicht lactamartige Struktur und wird beim Lösen in Säuren wieder aufgespalten, wodurch seine Abscheidung als Nitrosamin erklärbar ist.

12. Hydrierung des p-Methylaminophenylessigsäureäthylesters.

42 g p-Methylaminophenylessigsäureäthylester werden in 300 ccm 96%igem Alkohol gelöst und unter Zusatz von 20 ccm konz. Salzsäure und 3 g Platinoxyd in die Hydrierflasche gefüllt. Die Hydrierung wurde bei 3 Atm. Überdruck und einer Temperatur von 50—55° durchgeführt. Die Wasserstoffaufnahme war in 80 Min. beendet und betrug 15.60 Lit. gegenüber der theoretischen von 16.30 Litern. Nach beendeter Hydrierung wurde zunächst das Platin von der wasserklaren Lösung abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende bräunliche Öl erstarrte bei längerem Stehen, es konnte jedoch kein wohlkristallisiertes Hydrochlorid der Base isoliert werden. Es wurde daher das Reaktionsprodukt mit Äther überschichtet und bis zur schwach alkalischen Reaktion 10%ige Natriumkarbonatlösung hinzugegeben. Der Ester wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde der Destillation unterzogen, wobei er bei 127° und 10 mm als schwach gelb gefärbtes Öl übergeht. Der hydrierte Ester ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht, sogar in Wasser in nicht unerheblichem Maße löslich.

13. Benzoylierung des 4-Methylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylesters und Trennung in die beiden Isomeren.

Da zur Trennung des cis-trans-Gemisches des 4-Methylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylesters eine kristallisierbare Substanz vorliegen muß,

wurde der Ester der Benzoylierung unterworfen. Das bei einem der obigen Hydrierungsansätze anfallende Rohprodukt wurde in 150 ccm Chloroform gelöst. 400 ccm 5%ige Natronlauge und nach und nach 30 g Benzoylchlorid zugegeben und tüchtig geschüttelt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich anfangs und wird unter der Wasserleitung gekühlt. Sobald die Hauptreaktion vorüber ist, wird noch drei Stunden in einer Schüttelmaschine geschüttelt und dann anschließend in einem Scheidetrichter die Chloroformlösung abgetrennt. Die Chloroformschicht wird je zweimal mit 5%iger Salzsäure, 5%iger Natronlauge und schließlich mit Wasser durchgeschüttelt, um unveränderte Base bzw. Benzoylchlorid zu entfernen. Man trocknet die Chloroformlösung über Natriumsulfat und destilliert das Chloroform schließlich ab. Der zunächst ölige Rückstand wird beim Abkühlen besonders in Eis kristallin. Die Gesamtausbeute an Benzoylprodukt betrug 86% der Theorie. Der Rückstand wurde in 100 ccm heißem Alkohol gelöst, aus dem beim Abkühlen der trans-Ester in farblosen derben Nadeln auskristallisierte. Das mehrmals umkristallisierte Produkt hat den Schmelzpunkt F = 147/148°. Um den cis-Ester zu erhalten, wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand in Eis-Kochsalz-Mischung gestellt. Der cis-Ester kristallisierte bei längerem Stehen allmählich, wobei jedoch immer ein schmieriger Anteil zurückblieb. Er wurde auf Ton abgepreßt und aus Ligroin umkristallisiert. Das Reinprodukt kristallisiert in kleinen sternförmig angeordneten farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt F = 83/87°. Das Verhältnis cis : trans war 82 : 18%.

Molekelgewichtsbestimmung des trans-Esters:

Schmelzpunkt des Kampfers: 177,1°.
0,0244 g Sbst.: in 0,2170 g Kampfer; Δ 14,3°.

Das gefundene Molekulargewicht betrug M = 307, während sich das theoretische gemäß der Bruttoformel $C_{18}H_{25}O_3N$ zu M = 303 errechnet.

Analyse des cis-Esters:
4,225 mg Sbst.: 10,99 mg CO_2, 2,91 mg H_2O.
$C_{18}H_{25}O_3N$. Ber. C 71,29, H 8,25. Gef. C 70,94, H 7,71.
12,94 mg Sbst.: 0,505 ccm N (18° 752 mm).
$C_{18}H_{25}O_3N$. Ber. N 4,73. Gef. N 4,70.

Analyse des trans-Esters:
3,886 mg Sbst.: 10,065 mg CO_2, 2,75 mg H_2O.

$C_{18}H_{25}O_3N$. Ber. C 71,29, H 8,25. Gef. C 70,66, H 7,92.
8,944 mg Sbst.: 0,375 ccm N (19° 741 mm).
$C_{18}H_{25}O_3N$. Ber. N 4,73. Gef. N 4,79.

14. Verseifung der beiden Ester zu den entsprechenden Karbonsäuren.

Je 2 g der Ester wurden mit 10 ccm 10%iger Natronlauge unter Rückflußkühlung $^1/_2$ Stunde gekocht. Es wurde filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Beim Abkühlen kristallisierten die freien Säuren aus. Sie wurden aus Wasser umkristallisiert. Die cis-4-Methylbenzoylamino-cyklohexylessigsäure-l kristallisiert in halbmondförmigen farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt F = 186/188°, die trans-4-Methylbenzoylamino-cyklohexylessigsäure-l in farblosen Oktaedern vom Schmelzpunkt F = 235/236°. Diese beiden Säuren, sowie ihre vorher beschriebenen Ester sind in der Literatur noch nicht bekannt.

Analyse der cis-Säure:
6,515 mg Sbst.: 0,305 ccm N (20° 755,5 mm).
$C_{16}H_{21}O_3N$. Ber. N 5,10. Gef. N 5,41.
Analyse der trans-Säure:
11,101 mg Sbst.: 0,515 ccm N (20° 742,5 mm).
$C_{16}H_{21}O_3N$. Ber. N 5,10. Gef. N 5,28.

Ehe wir den 4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylester der Kondensation mit einem zweiten Ester unterzogen, wurden erst einige orientierende Essigester-Kondensationen durchgeführt, um den Verlauf der β-Ketonsäureestersynthese näher zu studieren. Es stellte sich nämlich heraus, daß für ein glattes Gelingen dieser Kondensationen die Beschaffenheit des Kondensationsmittels, in unserem Falle des Natriumalkoholats, von ausschlaggebender Bedeutung ist. Das Natriumalkoholat wurde für jede Kondensation frisch bereitet, und zwar wurde 1 g Natrium in einer Mischung von 10 ccm über Natrium getrocknetem und destilliertem Xylol und 5 ccm abs. Alkohol unter Durchleiten von völlig trockenem Wasserstoff gelöst und schließlich im Ölbad bis auf 200° erhitzt, wobei das Natriumalkoholat als feiner weißer Staub im Kolben zurückblieb. Es wurde im Wasserstoffstrom erkalten gelassen und im gleichen Kolben die Kondensation sofort anschließend durchgeführt. Der abs. Alkohol wurde gewonnen, indem in 100 ccm Alkohol 8 g Natrium gelöst wurden. Nachdem die Lösung einige Zeit unter Rückflußkühlung und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt wurde, wurde anschließend

der Alkohol abdestilliert und über entwässertem Kupfersulfat aufbewahrt. Als zweiter Komponente bei unseren Kondensationen bedienten wir uns des 2-Methylcinchoninsäure-[8]) und des Chininsäureäthylester[9]). An orientierenden Kondensationen wurden die Kondensationen von Essigester mit Benzoesäureäthylester[10]) und von Essigester mit Chininsäureäthylester[11]) durchgeführt, die zu den in der Literatur angegebenen Ergebnissen führten.

15. Kondensation von Essigester mit 2-Methylcinchoninsäure-äthylester.

9,5 g 2-Methylcinchoninsäure-äthylester, 5 g über P_2O_5 destillierter Essigester, 2,8 g Natriumalkoholat und 10 ccm abs. Benzol wurden unter Rückflußkühlung und Rühren mittels Quecksilberverschlusses 18 Stunden im Ölbad auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 100 ccm Äther, einige Eisstückchen, etwa 50 ccm Wasser und 10 ccm 25%ige Natronlauge hinzugefügt, um das bei der Reaktion gebildete gelbe Natriumsalz zu zerlegen. Die gelb gefärbte alkalische Lösung wird unter Kühlung bis zur kongosauren Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und der sich abscheidende β-Ketonsäureester erschöpfend ausgeäthert. Der Äther wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann abdestilliert. Der 2-Methyl,chinolyl-4-essigester bleibt als rotorange gefärbtes zähflüssiges Öl in einer Ausbeute von 6 g = 52,8% der Theorie zurück. Der Ester ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

16. Verseifung zum 2-Methyl-chinolyl-4-methyl-keton.

3 g des eben beschriebenen β-Ketonsäureesters wurden mit 14 ccm 25%iger Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad verseift. Unter Abspaltung von CO_2 und Alkohol wurde das gewünschte Keton gebildet. Die schwefelsaure Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht und das Keton ausgeäthert. Der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend abdestilliert. Das 2-Methylchinolyl-4-methyl-keton wurde aus wenig Äther unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert und in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt F = 68/69° nahezu quantitativ erhalten. Das Keton besitzt bitteren Geschmack und ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

---

[8]) J. Pfitzinger, J. pr. 56, 283 (1897), J. pr. 66, 263 (1902).
[9]) A. Kaufmann und Mitarbeiter, B. 44, 2058 (1911), B. 51, 116 (1918).
[10]) L. Claisen u. O. Lowmann, B. 20, 63 (1887).
[11]) P. Rabe, Rich. Pasternack, K. Kindler, B. 50, 148 (1917).

Der 2-Methyl-chinolyl-4-essigester, sowie das 2-Methyl-chinolyl-4-methylketon sind bisher in der Literatur noch nicht beschrieben und erstmalig dargestellt worden.

Molekelgewichtsbestimmung:
Schmelzpunkt des Kampfers: 175,0°.
0,0196 g Sbst. in 0,5294 g Kampfer: Δ 12,5°.
Das gefundene Molekelgewicht betrug M = 179, während sich das theoretische gemäß der Bruttoformel $C_{12}H_{11}ON$ zu M = 185 errechnet.

Analyse:
4,590 mg Sbst.: 12,906 mg CO_2, 2,653 mg H_2O.
$C_{12}H_{11}ON$. Ber. C 77,80, H 5,94. Gef. C 76,71, H 6,47.
9,492 mg Sbst.: 0,598 ccm N (21° 750,5 mm).
$C_{12}H_{11}ON$. Ber. N 7,56. Gef. N 7,24.

Das salzsaure Salz wurde aus der ätherischen Lösung des Ketons mit ätherischer Salzsäure gefällt. Es wurde in Alkohol gelöst und vorsichtig mit Äther in weißen Nädelchen wieder ausgefällt. Der Schmelzpunkt ist F = 153°.

Das Pikrat wurde aus der alkoholischen Lösung des Ketons mit alkoholischer Pikrinsäurelösung gefällt, aus Alkohol umkristallisiert und in feinen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt F = 177/178° erhalten.

Analyse:
4,030 mg Sbst.: 7,687 mg CO_2, 1,254 mg H_2O.
$C_{18}H_{14}O_8N_4$. Ber. C 52,20, H 3,38. Gef. C 52,02, H 3,48.
7,366 mg Sbst.: 0,865 ccm N (19,5° 751 mm).
$C_{18}H_{14}O_8N_4$. Ber. N 13,50. Gef. N 13,54.

Das Pikrat des p-Nitrophenylhydrazons wurde gewonnen, indem das Pikrat in Alkohol gelöst und eine alkoholische Lösung von p-Nitrophenylhydrazin zugesetzt wurde. Es kristallisierte in orangegefärbten kuglig angeordneten Nädelchen. Die Substanz ist äußerst schwer löslich und wurde aus sehr viel Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt ist F = 257° unter Zersetzung.

Analyse:
7,625 mg Sbst.: 1,171 ccm N (19,5° 751 mm).
$C_{24}H_{18}O_9N_7$. Ber. N 17,88. Gef. N 17,75.

17. Kondensation von cis-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylester mit Chininsäureäthylester.

11,35 g cis-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylester wurden mit 11,5 g Chininsäureäthylester, 3,4 g Natriumalkoholat und 10 ccm abs. Benzol 20 Stunden bei 80° unter Rühren, Rückflußkühlung und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die Masse färbte sich allmählich dunkel rötlichbraun. Nach beendigter Reaktion wurde zu dem Gemisch Äther, etwas Eis, 100 ccm Wasser und 10 ccm 10%ige Natronlauge zugegeben und unveränderte Ausgangssubstanz ausgeäthert. Unter Eiskühlung wurde die alkalische Lösung bis zur lackmussauren Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, wobei sich der β-Ketonsäureester ölig abschied. Er wurde in Äther aufgenommen, der Äther mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und schließlich abdestilliert. Der 6-Methoxy-chinolyl-4-(4-acetylamino-cyklohexylessigsäure-l)äthylester hinterblieb als gelb gefärbtes zähes Öl von bitterem Geschmack in einer Ausbeute von 30%.

18. Verseifung zum Keton.

Der eben beschriebene β-Ketonsäureester wurde sofort weiterverarbeitet. Er wurde mit 30 ccm 25%iger Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückflußkühlung auf dem siedenden Wasserbad verseift. Die Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht und das Keton ausgeäthert. Es hinterblieb nach dem Abdestillieren des vorher getrockneten Äthers als rötlichgelbes zähes Öl von bitterem Geschmack.

Zum Nachweis des Chininsäurerestes, sowie der Ketongruppe wurde das Keton in Akohol gelöst und die entsprechende Menge alkoholische Pikrinsäurelösung zugegeben. Das Pikrat fiel als hellgelbes feines Kristallmehl aus. Es hatte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt F = 170°.

Analyse:
8,354 mg Sbst.: 0,895 ccm N (19° 750 mm).
$C_{26}H_{27}O_{10}N_5$. Ber. N 12,28. Gef. N 12,36.

Das Pikrat wurde in Alkohol gelöst und mit der erforderlichen Menge einer alkoholischen Lösung von p-Nitrophenylhydrazin versetzt. Es fiel alsbald ein orange gefärbtes Kristallmehl aus, das aus Eisessig umkristallisiert wurde. Der Schmelzpunkt war F = 252° unter Zersetzung.

Analyse:

4,779 mg Sbst.: 9,559 mg CO_2, 1,794 mg H_2O.

$C_{32}H_{32}O_{11}N_8$. Ber. C 54,60, H 4,54. Gef. C 54,55, H 4,20.

6,035 mg Sbst.: 0,835 ccm N (19^0 750 mm).

$C_{32}H_{32}O_{11}N_8$. Ber. N 15,90. Gef. N 15,96.

D. Zusammenfassung

Das Ziel vorliegender Arbeit, einwandfreie experimentelle Voraussetzungen für den Aufbau des cis-4-Acetylamino-cyklohexyl-essigsäure-l-äthylesters zu schaffen, kann in allen Einzelheiten, besonders auch was die Ausbeuten der verschiedenen Zwischenstufen anbelangt, als gelungen bezeichnet werden. Wenn es dann auch weiterhin möglich war, diesen Ester mit Hilfe der Claisen'schen β-Ketonsäureester-Synthese mit Chininsäureäthylester zu kondensieren und somit ein Keton darzustellen, das im Aufbau den natürlich vorkommenden, durch Abbau der Chinaalkaloide gewonnenen Chinatoxinen ähnlich ist und zu ihnen in einem Isomerieverhältnis steht, so muß es doch weiterer Forschung vorbehalten bleiben, günstigere Bedingungen für den Aufbau dieses Ketons zu ermitteln. Als Fortführung und Abschluß dieser Arbeiten wäre dann noch die im theoretischen Teil erörterte Ringschließung durchzuführen, zu deren Gelingen theoretische Schwierigkeiten nicht bestehen.

Im Verlauf dieser Arbeit wurden folgende Körper, die in der Literatur noch nicht beschrieben sind, erstmalig dargestellt.

1. cis-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l, F = 185/187°.
2. trans-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l, F = 235°.
3. cis-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylester, F = 60/62°.
4. trans-4-Acetylamino-cyklohexylessigsäure-l-äthylester, F = 115/116°.
5. 4-Acetylamino-phenylessigsäure-l-äthylester, F = 79/80°.
6. 4-Methylamino-phenylessigsäure-l-äthylester, Sp_2mm = 130°.
   a. Nitrosamin, F = 37°.
7. Nitrosamin der 4-Methylamino-phenylessigsäure-l, F = 126°.
8. cis-4-Methylbenzoyl-cyklohexylessigsäure-l, F = 186/188°.
9. trans-4-Methylbenzoyl-cyklohexylessigsäure-l, F = 235/236°.
10. cis-4-Methylbenzoyl-cyklohexylessigsäure-l-äthylester, F 83/87°.
11. trans-4-Methylbenzoyl-cyklohexylessigsäure-l-äthylester, F = 147/148°.
12. 2-Methyl-chinolyl-4-methyl-keton- F = 68/69°.
    a. salzsaures Salz, F = 153°.
    b. Pikrat, F = 177/178°.
    c. Pikrat des p-Nitrophenylhydrazons, F = 257° u. Zers.
13. 6-Methoxy-chinolyl-4-(4-acetylamino-cyklohexyl-l-methyl)-keton,
    a. Pikrat, F = 170°.
    b. Pikrat des p-Nitrophenyldrazons, F = 252° u. Zers.

Lebenslauf

Ich, Hans Friedrich Richard Bendix, wurde am 14. 4. 1909 als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Richard Bendix und seiner Ehefrau Elsbeth geb. Fürl in Breslau geboren. Ich besuchte zunächst die Volksschule, dann das König Wilhelm- und Johannes-Gymnasium hierselbst, wo ich Ostern 1929 meine Reifeprüfung ablegte. Ich studierte mit Unterbrechungen von 1929—1936 an der Universität und Technischen Hochschule zu Breslau Chemie und bestand im Dezember 1936 mein Diplom-Hauptexamen. Seit dieser Zeit bis Ende Juni 1938 war ich als Volontärassistent am Institut für Chemische Technologie der Techn. Hochschule zu Breslau mit der Abfassung vorliegender Arbeit beschäftigt. Von April 1934 bis Oktober 1935 diente ich als Freiwilliger im Heer und in der Luftwaffe. Der Bewegung und ihren Gliederungen gehöre ich seit 1931 an. Seit September 1938 bin ich als Chemiker bei der Fa. Ergethan in Staßfurt angestellt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr.-Ing. Erwin Ferber, sage ich auch an dieser Stelle für die Anregungen zu dieser Arbeit und seine stete Hilfsbereitschaft meinen aufrichtigsten Dank.